



## El temps biològic. Els ritmes circadianis i les seves implicacions en la salut

Trinitat Cambras Riu 

Secció de Fisiologia, Departament de Bioquímica i Fisiologia, Universitat de Barcelona

**Resum:** En el curs de l'evolució els éssers vius s'han hagut d'adaptar als canvis cíclics generats pels moviments de la Terra i, en conseqüència, presenten variacions diàries en la seva fisiologia i conducta. Els ritmes circadianis de tots els òrgans i cèl·lules de l'organisme estan en perfecta sincronia produint una estructura orgànica ben definida en el temps. La ciència que estudia els ritmes biològics és la cronobiologia. La principal estructura que regula els ritmes circadianis en els mamífers són els nuclis supraquiasmàtics, un conjunt de neurones a la base del cervell. La preferència de les persones a triar un horari determinat, el cronotip, ve donada per la genètica del rellotge intern, per l'edat i per la llum. Quan per determinades circumstàncies el rellotge intern es desajusta del temps extern es parla de desajust circadiari. La causa més típica de desajust circadiari són els treballs nocturns a torns, però també pot produir-se per il·luminació anòmala o per poca regularitat horària. El desajust circadiari és un risc per a la salut, i pot comportar més incidència d'alteracions metabòliques, com ara diabetis, malalties cardiovasculars i alteracions del son i la cognició. Actualment es van desenvolupant aparells automàtics de mesura contínua de variables biològiques que permeten valorar el patró circadiari i l'estabilitat rítmica. Els més emprats en les persones són els actígrafs que mesuren simultàniament l'activitat i la temperatura de la pell. El coneixement dels ritmes circadianis introdueix el temps en la medicina i permet un estudi més integral de la fisiologia dels éssers vius.

**SUMMARY:** BIOLOGICAL TIME. CIRCADIAN RHYTHMS AND THEIR IMPLICATIONS FOR HEALTH. – In the course of evolution living beings have adapted to the changes caused by the Earth's movement. As a result, they show daily variations in their physiology and behaviour. The circadian rhythms of all the organs and cells of the organism are in perfect synchrony, generating a well-defined organic structure over time. The science that studies biological rhythms is chronobiology. The main structure of the circadian system in mammals is the suprachiasmatic nucleus, a set of neurons at the base of the brain. The preference of people to choose a specific time, the chronotype, is given by the genetics of the internal clock, by age and by light exposure. When under certain circumstances the internal clock mismatches the external time, circadian misalignment occurs. The most typical cause of circadian misalignment is nocturnal shift-work, but it can also be caused by anomalous light patterns or lack of schedule regularity. Circadian misalignment is a health risk that may involve a greater incidence of metabolic disorders such as diabetes, cardiovascular disease and alterations in sleep and cognition. Automatic devices for continuous measurement of biological variables for chronobiological evaluation have now been developed. In humans, the most common are actigraphs, devices that measure activity and skin temperature simultaneously. The knowledge of circadian rhythms introduces time in medicine and allows a more comprehensive study of the physiology of living beings.

### El temps biològic

El temps és el motor de canvi. Amb el pas del temps, tots els éssers vius manifesten canvis en la seva estructura, fisiologia i conducta. Però la influència del temps en els éssers vius va molt enllà de l'inevitable procés de canvi entre el naixement i la mort. El temps es manifesta també en forma cíclica, en forma de processos que es repeteixen a intervals regulars. Des dels ritmes cerebrals detectats per l'electroencefalograma, al bategar del cor o els cicles reproductius estacionals, la natura és plena de ritmes (Cambras i Díez, 2014).

Afegir la dimensió cíclica del temps als organismes dona una manera diferent d'interpretar la seva funcionalitat. I també una manera nova d'entendre la influència del temps en els éssers vius. El temps no és només un procés de canvi irreversible, sinó que a la natura, cada dia, cada any es permet tornar a començar un nou cicle. Molts processos dels éssers vius tenen lloc de forma regular predictable en el temps, és a dir, en forma de ritmes.

De tots els ritmes que es poden trobar als organismes, tenen una significació molt especial aquells que tenen a veure amb els canvis que se

succeeixen a la natura. Els organismes que viuen sobre la Terra han evolucionat en un entorn rítmic: la Terra gira al voltant del seu eix amb un període d'aproximadament 24 hores, i gira al voltant del Sol amb un període gairebé d'un any. Inevitablement, l'evolució ha procurat que qualsevol organisme que visqui sobre la Terra s'adapti a aquests canvis rítmics. L'adaptació a l'entorn rítmic de la Terra ha fet que els organismes fossin també rítmics en les seves funcions, d'altra manera no podrien sobreviure. D'aquesta manera, oscil·lant al mateix ritme que l'entorn, els éssers vius poden anticipar els canvis, tals com el dia i la nit o l'estiu i l'hivern, i preparar-se abans que succeeixin.

Els humans van conèixer l'efecte del temps cíclic empíricament: van aprendre a utilitzar els ritmes de la natura per tal de segar i sembrar a l'època adequada, i per seguir l'estat reproductiu dels animals al llarg de l'any. L'experiència els demostrava que el temps s'expressa en forma de cicles. D'aquesta manera i per poder seguir els canvis de la natura, van dissenyar mecanismes regulars i precisos per mesurar el temps: els rellotges i calendaris. Amb el pas dels anys, ara sembla que els instruments de mesura del temps siguin els principals reguladors de les activitats de les persones. Però, les hores del rellotge són realment les hores del propi cos?

Les hores del rellotge que marquen el moment de despertar-se o l'hora en què s'ha de sopar no són d'un rellotge natural. És el mateix organisme qui, probablement des de temps molt primerencs en el curs de l'evolució, disposa d'un mecanisme per marcar de manera autònoma el pas del temps. Les activitats del nostre cos venen marcades per un rellotge intern.

L'observació empírica de la ritmicitat va generar posteriorment un seguit de preguntes que esdevindrien un nou camp d'estudi científic, la cronobiologia. Per què els organismes presenten ritmes? què fa que els organismes oscil·lin? Quins són els mecanismes neurals, hormonals o genètics que regulen els ritmes circadianis? Quina relació hi ha entre la salut i la malaltia i la ritmicitat? La cronobiologia és la ciència que estudia els ritmes biològics, els ritmes en els éssers vius que han aparegut com a conseqüència de l'adaptació als canvis cíclics del planeta Terra. Els ritmes biològics més ben estudiats són els ritmes circadianis que reflecteixen el pas del dia.

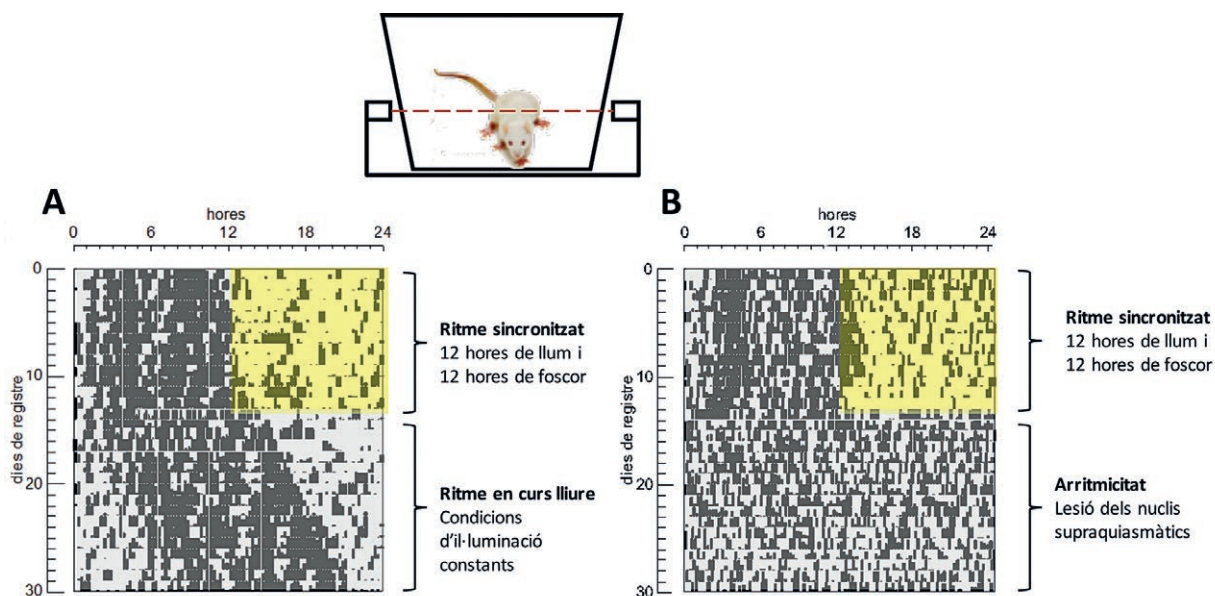
Els ritmes circadianis són els canvis que es produeixen amb una freqüència al voltant de les 24 hores en pràcticament totes les funcions dels éssers vius, tant a nivell bioquímic, com fisiològic o conductual. Inicialment, molts d'aquests canvis es van interpretar com a "variabilitat biològica" a partir del principi de l'homeòstasi proposat pel fisiòleg Walter Cannon al 1932. L'homeòstasi suposa que les condicions del medi on viuen les cèl·lules es manté constant. Així, durant molts anys es van considerar els ritmes com a errors d'un organisme que no era perfecte. Per sort, molts científics

no es van conformar amb aquesta interpretació i van anar molt més enllà en la determinació i estudi dels ritmes circadianis. De fet, el coneixement de la ritmicitat no es contraposa amb el principi de l'homeòstasi, al contrari, hi afegeix precisió. La regulació homeostàtica d'una variable no implica en absolut que el seu valor sigui sempre el mateix, sinó que sigui l'adequat a unes determinades circumstàncies. Per exemple, la temperatura corporal central és una variable regulada per un mecanisme homeostàtic amb sensors de temperatura, entre d'altres, l'hipotàlem del cervell. No obstant això, el punt de referència varia en el transcurs del dia (té un ritme circadiari) de manera que la temperatura en les persones és més baixa a mitja nit i més alta a la tarda. Però també el punt de referència pot variar per altres causes, com ara el cicle menstrual. Dit d'una altra manera, l'organisme regula el valor de les variables per adequar-se a les diverses situacions, i en el cas que ens ocupa, les regula per tenir un valor determinat a cada hora del dia.

El gran desenvolupament de la cronobiologia com a ciència d'estudi dels ritmes en els éssers vius va tenir lloc cap als anys 60. Des d'aleshores, la cronobiologia no ha parat d'avançar i consolidar-se com a una important disciplina científica amb nombroses aplicacions en altres camps.

Els primers passos de la cronobiologia van ser la demostració de l'existència de ritmes en pràcticament totes les funcions i variables dels éssers vius. Després va caldre demostrar que aquests ritmes es manifesten de manera endògena, és a dir que no són conseqüència d'una reactivitat al cicle de llum i foscor i que es manifesten sense necessitat de ritmes externs. Posteriorment es va cercar quina era la part de l'organisme, el rellotge circadiari, que generava aquesta ritmicitat i com aquest rellotge podia posar-se en hora pels cicles ambientals, de manera que sincronitzés a l'organisme i adequés les seves funcions al dia i a la nit. Més recentment, el gran avanç en biologia molecular va permetre identificar l'estructura molecular del rellotge intern i la seva genètica. En paral·lel, s'ha anat associant la funció rítmica de l'organisme amb l'estat de salut i malaltia. I actualment no hi ha dubte que l'estudi dels ritmes circadianis no únicament és essencial per entendre la biologia sinó que també té un paper molt rellevant en el manteniment de la salut.

Algunes de les característiques dels ritmes esmentades anteriorment es poden comprovar observant a la figura 1 el patró rítmic de l'activitat d'una rata de laboratori al llarg del temps. En aquest exemple, per poder estudiar els ritmes s'utilitza un aparell amb feixos infrarojos (als quals l'animal és insensible) que travessa la gàbia de l'animal. D'aquesta manera es pot detectar quan es mou l'animal cada quart d'hora per tal d'estudiar les variacions diàries. L'estudi es va fer durant 30 dies consecutius. En aquesta figura es mostra el patró d'activitat de dues



**Figura 1.** Ritme d'activitat motora d'un animal de laboratori. A la gràfica, cada fila horitzontal representa un dia (24 hores). Per a cada dia, es marca en negre l'activitat que realitza l'animal cada 15 minuts, de manera que les zones fosques corresponen a moviment i les clares a repòs. En groc es representa quan l'animal està exposat a llum i en gris en fosc. S'observen diferents patrons de ritmes circadiaris: ritme sincronitzat, ritme endogen i arritmicitat.

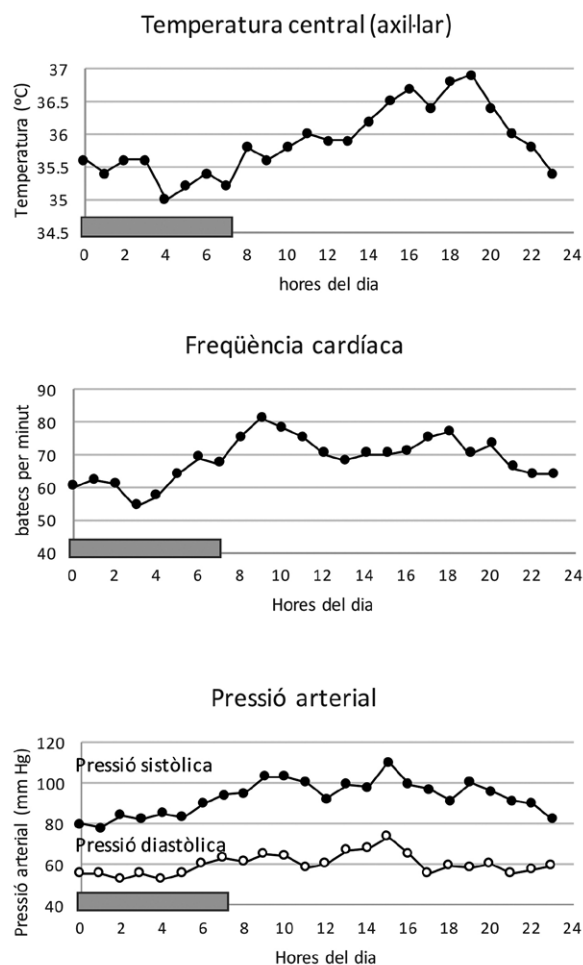
rates diferents. Fins al dia 13, els dos animals es van mantenir en un ambient de 12 hores de llum i 12 hores de foscor. S'observa que en tots dos casos, la rata, com a animal nocturn, es mou principalment durant la foscor i reposa quan hi ha llum. És a dir presenta un ritme de 24 hores, sincronitzat a les condicions ambientals. A partir del dia 13 és quan s'observen diferències entre els dos animals. Si les condicions d'il·luminació es mantenen constants (fig. 1A), l'animal manifesta el seu ritme endogen, que és una mica més llarg de 24 hores, i per aquest motiu s'observa a la gràfica com un desplaçament cap a la dreta de la franja d'activitat. Es parla de ritme en curs lliure. Si es lesiona la zona del cervell responsable de la ritmicitat (fig. 1B) s'observa com l'animal fragmenta la seva activitat, perd el ritme i ja no diferencia la seva conducta entre el dia i la nit, és a dir es torna arrítmic. Per tant, els ritmes venen generats de manera endògena per un mecanisme intern i poden ser sincronitzats pels cicles externs.

### Un rellotge intern per a mesurar el pas del dia i les estacions de l'any

La demostració de l'existència d'una estructura neural capaç de generar senyals temporals a tot l'organisme va ser possible gràcies a molts treballs d'investigació bàsica en animals de laboratori. Així, es va trobar que en mamífers el rellotge intern està format per un conjunt de neurones, que reben el nom de nuclis supraquiasmàtics, que estan situats a l'hipotàlem, una zona a la base del cervell que regula funcions d'homeòstasi. Si per algun motiu, no freqüent, com és una lesió o un

tumor, o una isquèmia a la zona on hi ha els nuclis supraquiasmàtics, el rellotge s'altera i es perdria la ritmicitat circadiària i les nostres activitats es realitzarien de manera aleatòria i fragmentada al llarg del dia, de manera similar al que s'observa a la figura 1B.

El rellotge circadiari marca les hores de dormir, i com varia l'alerta, la pressió arterial o la força muscular al llarg del dia. D'aquesta manera l'organisme és capaç d'anticipar les seves necessitats al llarg de les 24 hores del dia i això li confereix una bona sintonia amb els canvis ambientals. Així, en el cas de les persones, poc abans de l'hora d'anar a dormir, la temperatura del cos comença a baixar, la pressió arterial també, igual que la capacitat cognitiva. A la nit algunes hormones, com la melatonina, que no se sintetitzen en altre moment del dia, es troben a sang. I al matí, ja abans de despertar-nos, el nostre cos comença a sintetitzar més quantitat de substàncies que ens ajudaran a iniciar l'activitat diürna, com per exemple hormones com el cortisol o l'adrenalina, el que fa que incrementi la glucèmia i la pressió arterial. A la figura 2 es pot observar un exemple de com varien els valors de temperatura corporal (mesurada a nivell axil·lar), freqüència cardíaca i pressió arterial d'una persona al llarg de les 24 hores dia. S'observa com totes aquestes variables varien al llarg del dia i en general la mitjana nocturna és més baixa que la mitjana diürna. És interessant que, justament per poder fer aquestes mesures, la persona no va dormir de manera contínua en 24 hores, el que indica la independència del ritme d'aquestes variables del son. El ritme de son és un ritme circadiari més de l'organisme, que igual que els altres ve regulat també pel sistema circadiari.



**Figura 2.** Oscil·lacions circadianes en humans. Variacions dels valors de temperatura corporal, freqüència cardíaca i pressió arterial al llarg del dia.

El sistema que genera els ritmes circadianis ve governat per tot un conjunt de gens, i les seves proteïnes producte, que reben el nom genèric de “gens rellojge”, en anglès *clock genes* (Janich *et al.*, 2011). Aquestes molècules es relacionen entre si a partir de cicles de retroacció inhibitoris i excitatoris que se succeeixen en forma cíclica cada 24 hores. A causa de la seva importància, el premi Nobel de fisiologia o medicina del 2017 es va donar a tres investigadors, Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash i Michael W. Young, pels seus descobriments sobre la maquinària molecular del rellojge intern.

Els gens rellojge es van identificar a les neurones dels supraquiasmàtics, però també en molts altres teixits fora del cervell identificats com a rellojges perifèrics (Albrecht, 2012). Així, el descobriment que cèl·lules soles, de pràcticament qualsevol òrgan del cos tenen gens i proteïnes rellojge va canviar el concepte de rellojge intern. Actualment es considera que els nuclis supraquiasmàtics són el principal marcapassos que coordina l'activitat de tots els altres rellojges cel·lulars a la manera que un director d'orquestra marca el temps de tots els components del

conjunt. Sense la direcció dels supraquiasmàtics la resta de components es desfasarien i es produiria una desincronització interna, o desajust intern (Welsh *et al.*, 2010). La desincronització, per exemple, és el que fa que un es trobi malament durant els canvis d'horari després d'un vol intercontinental, ja que cada òrgan del cos, com ara l'intestí, el cervell o el cor, funcionaria amb un ritme lleugerament diferent.

Cal afegir que el rellojge circadiari no únicament marca el pas del dia sinó també les estacions de l'any (Daan *et al.*, 2001; Wehr, 1996). Aquesta capacitat de doble rellojge, circadiari i circanual, té lloc gràcies a la sensibilitat d'aquesta estructura a la llum. A l'entorn natural, el cicle anual, que regula per exemple la hibernació o la reproducció, té a veure amb els canvis en la quantitat de llum que té un dia. En el curs de l'evolució no ha calgut desenvolupar un rellojge anual, sinó que per conèixer les estacions n'hi ha prou amb un rellojge circadiari, per generar els ritmes diaris, i un sistema amb sensibilitat a la llum, per tal de detectar els canvis de llum. Els nuclis supraquiasmàtics reben senyals des de la retina sobre la longitud del dia i els envien a altres parts de l'organisme, com ara la glàndula pineal que només secreta l'hormona melatonina quan el supraquiasmàtic marca “nit” i hi ha fosc al medi extern. Així, tot el conjunt d'estructures contribueix a l'adaptació de l'organisme als canvis de llum ambientals. A la natura, el pas del temps es pot mesurar pels canvis de llum.

## Paper de la llum sobre el rellojge intern

La llum té un paper molt important en les persones. No és només que sigui indispensable per a la visió, sinó que a més posa en hora el rellojge intern i té un efecte directe en l'alerta i actuació de l'individu. La llum incrementa l'activitat cerebral de diverses àrees cerebrals que inclouen la regulació de l'alerta, la cognició, la memòria i l'humor. La llum pot millorar la concentració i reduir la somnolència, o segons com, pot alterar el son i disminuir l'actuació de l'individu (LeGates *et al.*, 2014).

La llum és el factor principal que posa en hora el rellojge intern, per adequar la seva funcionalitat, i en conseqüència la de tot l'organisme, als cicles externs. De fet, un rellojge no serveix per a res si no pot sincronitzar al seu entorn. I en el cas d'un rellojge biològic, per molt bé que funcionés la seva maquinària molecular, si no marqués “dia” quan hi ha llum i “nit” quan hi ha fosc, no tindria cap utilitat.

El coneixement de com la llum regula el rellojge intern ha avançat molt en els darrers anys gràcies al descobriment d'un tipus de fotoreceptors de la retina, diferent dels cons i els bastons. Aquests fotoreceptors especials estan situats a la capa de cèl·lules ganglionars de la retina i no contribueixen a la visió sinó que tenen altres accions. En general, les



cèl·lules ganglionars formen part de la via de connexió entre la informació que reben els cons i els bastons i el cervell. Però una petita part d'aquestes cèl·lules ganglionars (un 3% aproximadament) són sensibles a la llum de manera directa i projecten a les àrees del cervell que regulen els ritmes circadianis, l'humor, el son, l'alerta i la memòria. Aquestes cèl·lules tenen un pigment sensible a la llum, especialment a la de 480 nm, la llum blava. La detecció d'aquest tipus de llum probablement s'ha desenvolupat de diferent manera al sistema visual i té a veure amb la sincronització dels ritmes circadianis a l'entorn de llum i foscor. Així, s'ha vist que les radiacions a la zona del blau són les més efectives per sincronitzar els ritmes circadianis, però que també, a la nit, són les que més els distorsionen, alterant el son i la secreció de certes hormones (Lall *et al.*, 2010; Lucas, 2013; Lucas *et al.*, 2014; Schmidt *et al.*, 2011).

Durant molts anys, l'única llum que rebia el rellotge biològic era la llum del Sol, però amb el desenvolupament de la llum artificial es va poder disposar d'il·luminació al llarg de les 24 hores del dia. Això va fer que per primera vegada en el curs de l'evolució el rellotge intern pogués rebre llum durant la nit, el que fa que es puguin presentar alteracions en el seu funcionament. Si el rellotge intern rep un contrast clar entre llum i foscor, entre el dia i la nit, pot generar ritmes en curs lliure o ritmes circadianis desorganitzats, que de qualsevol manera alteren el funcionament normal de l'organisme.

L'hora en què el rellotge intern rep la llum és molt important. La llum té un efecte diferent sobre el rellotge intern segons l'hora del dia: la llum al matí, pot ajudar a avançar els ritmes (anar a dormir abans) i permetre una millor sincronització, mentre que la llum al vespre afavoreix l'endarreriment dels ritmes circadianis (anar a dormir més tard). No es pot oblidar que la llum del Sol, ni que sigui a l'alba, és molt més intensa que la llum normal en interiors. Per tant, el rellotge intern per menys que pugui sincronitzarà amb la llum natural, de més intensitat. Això vol dir que les hores en que una persona rep més intensitat de llum, sigui al matí o sigui a la tarda, poden condicionar els ritmes circadianis (Roenneberg *et al.*, 2013; Roenneberg i Merrow, 2002).

### **Els ritmes circadianis en les persones. Cronotip**

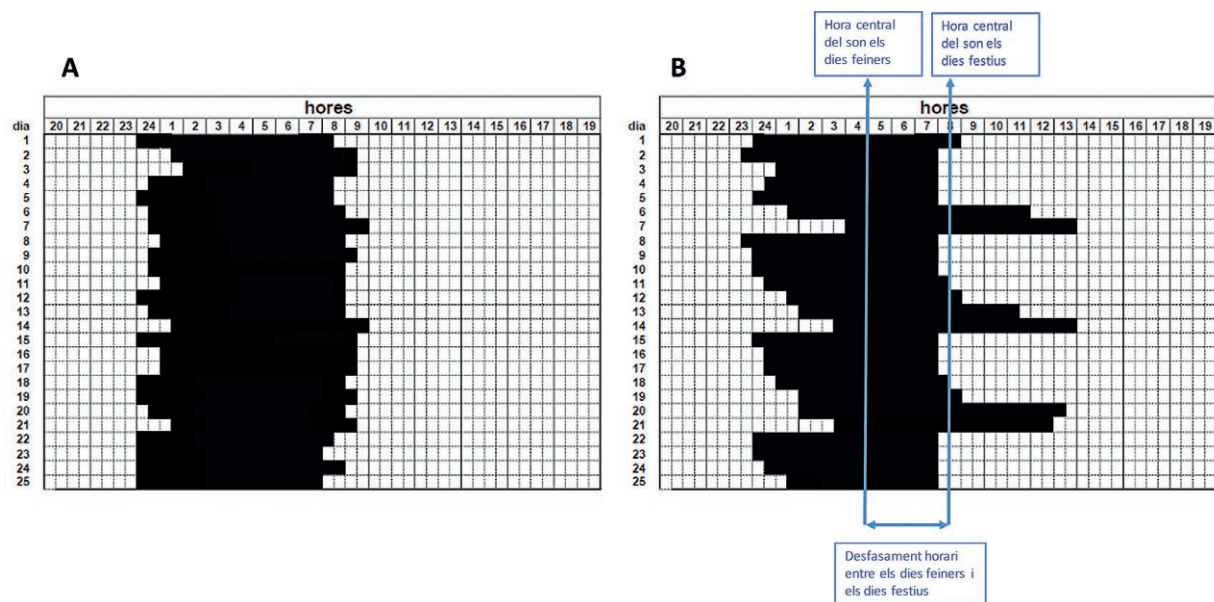
Malgrat les evidències dels ritmes biològics i els coneixements teòrics del funcionament del sistema neural i molecular que els regula, les persones no sempre s'adonen, o fan cas, dels seus ritmes interns. Sembla que un pot anar a dormir quan vulgui, o menjar quan vulgui o treballar a l'hora que sigui o anar de viatge a un altre continent sense cap conseqüència. No deixa de ser una llibertat aparent. Si parem atenció veiem que no es pot dormir quan un vol, ni es té gana a qual-

sevol hora, i si es fan canvis d'horaris, un no es troba en les millors condicions. El rellotge circadiani sempre funciona i fa que el nostre organisme anticipi els canvis i procuri la millor sintonia amb l'entorn. De fet, no som lliures d'actuar en contra de l'ordre temporal del nostre rellotge intern, ja que estem lligats als ritmes de la natura.

Posem com a exemple dues activitats bàsiques de l'organisme com són el son i el menjar. En el cas del son, la necessitat de dormir és evident. Tothom sap, i molts cops per experiència pròpia, que la falta de son comporta malestar, així com un estat d'irritació, mal de cap o falta de concentració. Però a més, si aquesta falta de son té lloc de forma crònica es genera un risc per a la salut. La privació de son crònica comporta risc d'alteracions metabòliques i cardiovasculars, entre d'altres.

A part de les hores que un necessita dormir, hi ha el factor de "quan" s'ha de dormir. És a dir, quines hores són les millors per dormir. La resposta no podria ser cap altra: les hores de dormir millors són les que marca el rellotge intern. Si la sincronització amb l'entorn és bona, les hores en què el rellotge intern marca "dormir" solen coincidir amb les hores de foscor, és a dir a la nit. De fet, una persona ben sincronitzada i que dormi suficient, no necessitaria cap despertador per llevar-se al matí. El seu rellotge intern és qui marca les hores. Ara bé, en molts casos, això no succeeix, sinó que la persona pel fet de dormir poc s'ha de llevar amb el despertador els dies feiners, i en conseqüència els dies festius dorm més per "recuperar" el son. En aquest sentit cal tenir present que el son mai es recupera, i que és cada dia que un hauria de dormir el que necessita. Però pel que fa als ritmes és important destacar que aquest desfasament horari entre els dies feiners i els festius, comporta un estat de desajust circadiani.

A la figura 3 es mostra els horaris de son de dues persones. En aquestes gràfiques, les hores que dorm la persona es marquen amb una franja negra. S'observa que la persona A té uns horaris regulars, que no varien els caps de setmana. En canvi, la persona B presenta molta diferència entre els horaris dels dies feiners i els dels caps de setmana. En aquest segon cas: quina és l'hora que marca el rellotge intern? La dels dies feiners o la dels caps de setmana? Aquest tipus de patró de son indica que el rellotge intern va desfasat respecte l'horari social i això comporta alteracions al mateix sistema circadiani. En certa manera és com si entre setmana se seguís un horari i el cap de setmana l'horari que fan en algun altre continent (com si es patís un jet lag setmanal). Per aquest motiu, Till Roenneberg va anomenar com a "jet lag social" al grau de discrepància entre els horaris dels dies feiners i els dels caps de setmana (Levandovski *et al.*, 2011; Wittmann *et al.*, 2006). El grau de jet-lag social es pot calcular com la diferència que hi ha entre l'hora central de son dels dies feiners i la dels dies festius. Mentre més jet lag social més gran és el desajust circadiani.



**Figura 3.** Diari de son. La gràfica mostra els horaris de son (en barres horitzontals negres) de dues persones. A la gràfica A la persona segueix un horari regular mentre que a la gràfica B la persona presenta variació horària els caps de setmana. Les línies en blau mostren la discrepància horària entre els horaris dels dies feiners i els de cap de setmana (jet lag social) per a aquesta persona.

El desajust circadiari, la discrepància dels horaris socials amb els del rellotge intern, s'ha descrit com a un risc per a la salut: Hi ha més risc de patir malalties metabòliques, com ara la diabetis, malalties cardiovasculars, més obesitat, i en nens i adolescents s'ha observat un menor rendiment acadèmic (Touitou, 2013). Una de les causes de jet lag social és l'excés de llum nocturn que altera els ritmes circadianis i dificulta el son.

En el cas del menjar, una altra funció bàsica per a l'organisme, a part d'una dieta equilibrada i amb la quantitat de nutrients adequada a les necessitats de cada persona, els horaris també tenen importància (Asher i Sassone-Corsi, 2015). El sistema digestiu, com qualsevol altra part de l'organisme presenta ritmes circadianis, és a dir té uns horaris. Per exemple, al matí la motilitat del tracte intestinal és més elevada i per tant seguir i mantenir el ritme intestinal pot evitar problemes de restrenyiment. A més, l'absorció de nutrients també varia al llarg del dia, així com les hormones que intervenen en la regulació del menjar, com per exemple la insulina. El conjunt de tot plegat fa que per a l'organisme no sigui igual rebre menjar a una hora que a una altra. El metabolisme és diferent segons l'hora del dia. Com a regla general es podria indicar la conveniència de l'esmorzar, mentre que al vespre el sopar hauria d'estar avançat almenys un parell d'hores de l'hora d'anar a dormir.

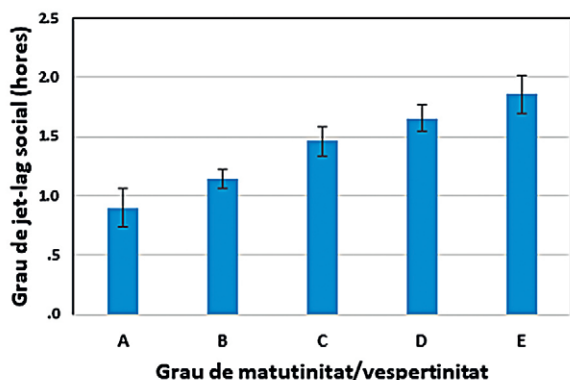
Tot i que el sistema circadiari funciona de la mateixa manera en tots els individus, és una evidència que no tothom té les mateixes preferències horàries per llevar-se o anar a dormir. Hi ha gent que es lleva amb la primera llum del Sol,

mentre que hi ha persones que no aniran a dormir fins ben avançada la nit. El cronotip marca la preferència d'horaris d'una persona en relació al cicle de llum i fosc, per exemple, quan un voldria anar a dormir, o les hores en què un treballa millor. El cronotip depèn de la genètica de cadascú, és a dir del funcionament del rellotge intern, de l'edat de la persona i de la llum que reb.

La recerca dels gens rellotge ha permès identificar que petites alteracions d'aquests gens fan que el rellotge vagi més ràpid, i la persona sigui més matutina, o més lent, i la persona sigui més vespertina (Coogan i McGowan, 2017). Però amb l'edat també es modifica el cronotip. Mentre que els nens són predominantment matiners, els adolescents tenen tendència a endarrerir el seu ritme, essent la vespertinitat màxima cap als 20 anys en noies i 25 anys en nois (Roenneberg *et al.*, 2004). A partir dels 50 anys, la tendència és altre cop retornar a la matutinitat. Així, mentre que els nens i adults no tenen gaire problemes en llevar-se d'hora, no és el cas dels adolescents, els quals, amb la tendència natural a allargar els ritmes tenen més dificultat en llevar-se al matí.

És interessant indicar que les persones de cronotip més vespertí acostumen a presentar més jet lag social que els matutins. A la figura 4 es mostra les hores de jet lag social d'un grup de més de tres-cents estudiants universitaris a partir del seu cronotip. S'observa que mentre més vespertina es defineix la persona, major és el grau de jet lag social que presenta, és a dir, té més risc de desajust circadiari.

La llum que un rep, contribueix també a definir el cronotip. Tal com s'ha comentat, la llum



**Figura 4.** Grau de jet lag social a partir del cronotip. La gràfica mostra el grau de jet lag social (diferència horària entre l'hora central de son dels dies feiners i l'hora central de son dels dies festius) d'un grup d'estudiants universitaris segons el seu cronotip (A més matutins i E més vespertins).

pot fer avançar o endarrerir els ritmes. Un patró d'il·luminació relativament freqüent a la societat contemporània, especialment en entorns urbans, és una baixa exposició a la llum natural durant el matí, i una sobreexposició a la llum al vespre, a través de llum artificial i pantalles d'aparells electrònics. El resultat és un endarreriment dels ritmes circadianis, i més vespertinitat, amb un més alt grau de desajust circadiani que pot derivar-se'n. L'exposició a la llum natural durant el dia disminueix els efectes pertorbadors que té la llum artificial sobre el son a la nit (Vetter *et al.*, 2012).

### Estudi dels ritmes circadianis en les persones

L'estudi de ritmes circadianis, com en el cas de qualsevol altra ciència, requereix una metodologia determinada. En primer lloc, per estudiar els canvis que tenen lloc en una variable al llarg del dia, cal poder mesurar la variable en qüestió diverses vegades al dia, per exemple, cada dues hores, cada hora o de vegades cada minut. D'aquesta manera s'obté el patró diari de la variable. Però a més, cal també estudiar com aquest patró es manté, o no es manté, estable al llarg del temps. És a dir, s'ha de calcular l'estabilitat del ritme al llarg dels diferents dies. Això fa que la variable que estudiem s'hagi de mesurar durant uns quants dies seguits, de vegades mesos. I després a més, es requereix un tractament matemàtic adequat.

Així, si qualsevol mesura biològica ja suposa una certa complexitat per ella mateixa, el fet de repetir el procés diverses vegades al dia, i de vegades molts dies consecutius, fa que els estudis de ritmes siguin costosos i llargs. És clar que hi ha variables que presenten més dificultat de ser estudiades que altres. Per exemple, una variable que només es pugui mesurar en sang, no és gaire pràctica per a l'estudi de ritmes, ja que treure mostres de sang molts cops al dia és molest i a més és costós per la tècnica analítica que requereix.

En el cas de la mesura de la temperatura corporal que és relativament senzilla de fer, ja que només cal un termòmetre clínic i de fet qualsevol persona pot fer-ho, l'estudi cronobiològic tampoc resulta tan fàcil: cal mesurar el valor de temperatura cada hora i durant uns quants dies seguits, la qual cosa també causaria molèsties i alteracions del son a la persona objecte d'estudi.

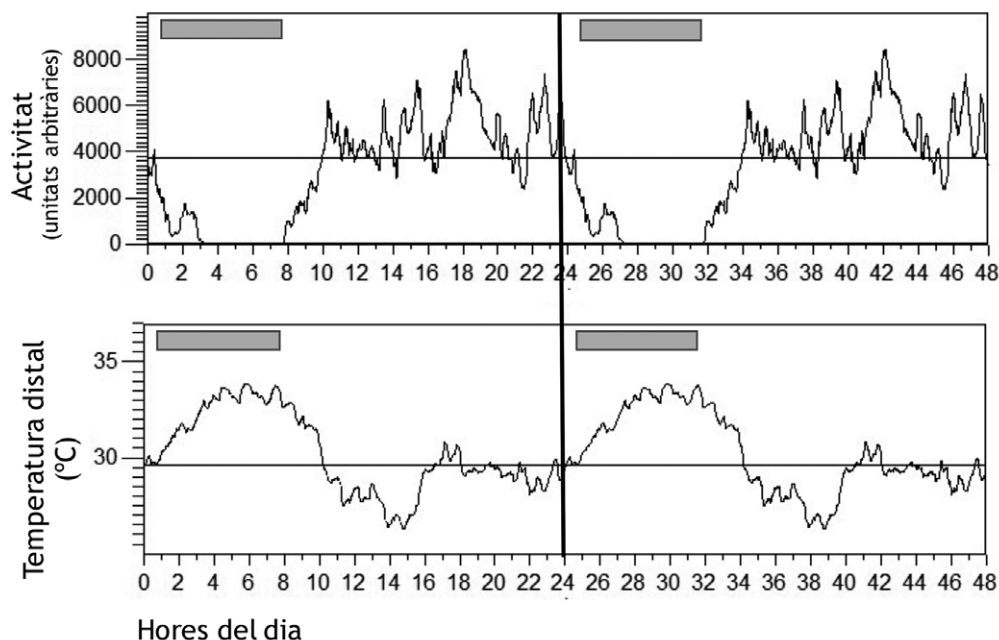
Per aquest motiu, al llarg dels anys s'ha anat desenvolupant metodologies que permetin fer el seguiment de variables al llarg del temps de manera senzilla i sense molestar gaire als subjectes. Així, actualment per als estudis cronobiològics se sol utilitzar el ritme d'activitat i repòs, tant en animals d'experimentació com en el cas de persones. Mesurar el nombre de moviments que es fa en una unitat de temps determinada durant molts dies seguits, no suposa massa molèstia per la persona i dona una mesura òptima de l'estabilitat del ritme.

En el cas de les persones, la metodologia més freqüent per a estudis de llarga durada del ritme d'activitat és la utilització d'un actígraf situat al canell. Aquest aparell calcula el nombre de moviments, que fa la persona cada minut, gràcies a un sistema que capta l'acceleració dels moviments del braç. Actualment, la major part d'actígrafs, a part de l'activitat, també mesuren simultàniament la temperatura de la pell. La temperatura mesurada al canell (que denominarem temperatura distal per tal de diferenciar-la de la central) té un patró particular, gairebé invers al que s'obtingria si mesuréssim la temperatura central (oral, axil·lar o rectal). La temperatura distal puja a la nit i és més baixa durant el dia, excepte cap al migdia en què torna a pujar una mica. La temperatura a la pell, en aquesta zona, és molt fàcil de mesurar i es pot utilitzar com a un bon marcador del ritme circadiani intern.

A la figura 5 es mostra el patró normal d'activitat i temperatura distal mesurats amb un actígraf al canell d'una persona sana. L'aparell permet la mesura d'aquestes dues variables cada minut, durant molts dies seguits sense pràcticament molestar la persona. S'observa que la disminució d'activitat, deguda al son, coincideix amb una pujada de la temperatura de la pell. Tanmateix la temperatura distal baixa al matí i torna a pujar entre les tres i les sis de la tarda, tot i que molt menys que a la nit, el que indica una segona fase de tendència al son. En aquesta fase, si s'afegeix un menjar copios i temperatura ambiental calurosa, la predisposició a dormir (migdiada) és quasi inevitable.

### Alteracions circadianes i implicacions a la salut

Quan els diferents ritmes de l'organisme estan desincronitzats del medi extern o desincronitzats entre ells es parla d'alteracions circadianes. Fora com un conjunt de músics que no



**Figura 5.** Registre d'activitat i temperatura distal mitjançant l'actígraf *ActTrust*. La gràfica mostra els valors mitjans d'activitat i temperatura distal en 48 hores consecutives d'una persona. S'observa com durant el son l'activitat disminueix i la temperatura al canell augmenta.

seguissin el director i cadascun d'ells seguís el seu propi ritme. El resultat seria una certa confusió musical! El desajust circadiari comporta una mala organització temporal de l'organisme, un desfasament del temps local, i en definitiva un risc per a la salut.

Actualment hi ha moltes evidències que les alteracions circadianes comporten un increment dels errors en l'actuació de la persona, un empitjorament de l'alerta i la memòria i una disminució de l'activitat mental i física i de la motivació. A més, la privació de son i l'alteració circadiana de manera crònica van associades a alteracions metabòliques, per exemple, a canvis en la regulació de la glucosa a través de la insulina, cosa que contribueix a un risc més gran per diabetis, obesitat i hipertensió. Una fisiologia desajustada en el temps i la falta de son, o son de poca qualitat, són les causes que fan que en treballadors nocturns a torns hi hagi més incidència de risc cardiovascular, úlceres pèptiques o càncer, deixant a part altres problemes com risc d'accidents, fatiga excessiva o insomni (Baron i Reid, 2014; Erren *et al.*, 2008; Levandovski *et al.*, 2011; Morris *et al.*, 2015).

Un dels casos més evidents de desajust entre el rellotge intern i l'extern es troba en les persones que treballen a la nit per torns, ja que pel fet de canviar d'horaris sovint, alteren el seus ritmes circadianis i, en conseqüència, presenten més risc per a la seva salut. Però hi ha altres casos, per exemple en ambients hospitalaris, que en situacions especials s'utilitza llum d'alta i baixa intensitat per marcar el dia i la nit. L'absència de fosc,

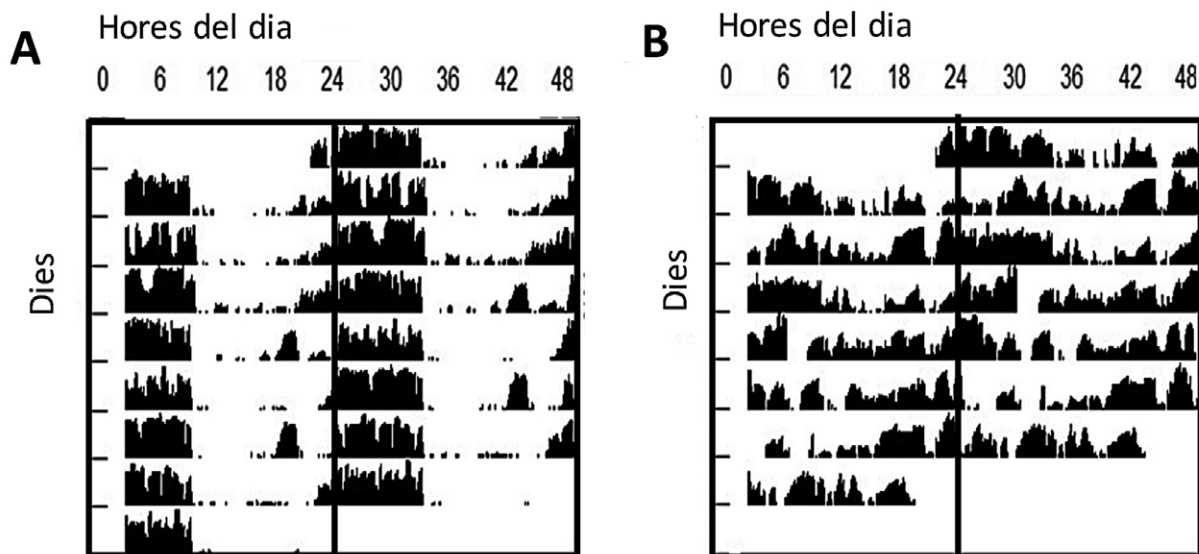
produeix desincronia dels ritmes circadianis i pot dificultar la recuperació dels malalts. No deixa de ser relativament freqüent en la societat industrialitzada una manca de sincronia del rellotge intern amb les 24 hores ambientals, a causa de senyals lumínics anòmals, com ara nits massa clares i dies massa foscos, en comparació amb el que seria el cicle de llum natural.

A la figura 6 es mostra un exemple d'alteracions circadianes. Es tracta de la representació gràfica de temperatura distal mesurada al canell durant més d'una setmana. Tal com s'ha comentat, les variacions de temperatura en aquesta zona del cos van a la inversa de la temperatura central. En aquest tipus de gràfiques es representen els valors de la temperatura en una escala de negres. Així les zones més fosques, corresponen als moments del dia amb temperatura més alta i les blanques als moments amb temperatura més baixa. A la gràfica A es mostra un ritme circadiari estable: la temperatura puja a les nits i baixa al matí cada dia a la mateixa hora i aquest patró es repeteix cada dia de manera similar. A la gràfica B es mostra el patró de temperatura d'una persona amb alteracions circadianes, amb desincronia del ritme extern.

### Un ritme circadiari ideal

La conclusió de tot el que s'ha comentat és que l'organisme té un temps intern que es manifesta en forma de ritmes circadianis, i que cal respectar per al manteniment de la salut. L'estudi dels ritmes interns ajuda a conèixer millor el funci-





**Figura 6.** Alteracions circadiàries. Les gràfiques mostren el registre de temperatura distal, mesurada al canell de dues persones, una amb un patró circadiari estable (A), amb valors més alts d'aquesta variable durant la nit i més baixos durant el dia, i una amb alteracions circadiàries (B) amb poc contrast entre el dia i la nit.

onament del propi cos i els horaris òptims de cadascú. El cronotip fa que els horaris ideals puguin ser una mica diferents per a cada persona. A més, no tothom té els mateixos horaris de feina, ni les mateixes obligacions, ni les mateixes circumstàncies socials. En aquest sentit, els horaris ideals poden variar entre individus, i també a partir de l'època de la vida de cadascú. Els horaris ideals serien els que permeten un bon ajust entre el rellotge intern de cadascú amb els seus horaris socials. Tenir present el temps intern de l'organisme, a partir del manteniment dels ritmes circadiaris, no és fixar a quina hora cal fer cada cosa, sinó que es tracta de tenir en compte certes consideracions a la vida diària per tal d'aconseguir que els ritmes interns s'ajustin el millor possible als horaris imposats pel rellotge social.

La primera consideració és que per tenir un bon dia des del punt de vista biològic és important despertar-se després d'haver dormit el nombre d'hores necessàries. Això vol dir que cal comptar a quina hora un hauria d'anar a dormir en funció de l'hora que s'ha de despertar, cosa especialment important en nens i adolescents, que requereixen més temps de son, i en el possible mantenir aquest horari estable. Això no vol dir que no es pugui anar a dormir tard un dia o que un es posi malalt si passa una nit en vetlla. En absolut. El sistema circadiari és prou robust com per mantenir-se estable encara que no dormim en tota una nit. El que vol dir és que la normalitat ha de ser la regularitat horària, i la irregularitat, una excepció. I en aquest sentit també s'inclouen els horaris de menjar. És important mantenir una regularitat dels horaris dels àpats, considerar la necessitat d'esmorzar, ja que al matí es metabolitzen millor els nutrients i que el sopar hauria de tenir lloc almenys un parell d'hores abans d'anar a

dormir. Cal deixar temps que l'organisme es prepari per al son, i en aquest sentit sopar d'una manera copiosa abans d'anar a dormir pot ser una interferència.

Pel que fa a la realització d'exercici físic, aquest sempre és recomanable, sigui a l'hora que sigui, però cal tenir present que és millor realitzar-lo habitualment a la mateixa hora, i que hauria d'estar allunyat de les hores de son, ja que d'altra manera dificulta el dormir.

Cal també ser conscients que després de dinar, en moltes persones pot donar-se una petita somnolència i que cal tenir-ho present en les activitats que es realitzen. Per moltes persones una petita migdiada, d'uns 20 minuts, pot augmentar la seva activitat i productivitat a la tarda. En altres persones, potser aquest moment del dia es pot aprofitar per a alguna tasca que no requereixi massa concentració o que obligui a ser més actiu físicament.

Pel que fa a la llum, que tal com s'ha vist és el principal sincronitzador dels ritmes circadiaris, cal recordar la conveniència de rebre llum d'alta intensitat (la llum natural) al matí, de manera que contrasti amb poca llum al vespre i a la nit. Per tant, nits fosques i dies clars hauria de ser la pauta general. A més cal recordar que per tal d'afavorir el son no és convenient al vespre estar exposat a llum d'alta intensitat i amb components blaus (llums de pantalles electròniques), ja que podrien interferir i dificultar el son. Una manera de contrarestar els efectes de la llum artificial nocturna és incrementar la intensitat de la llum diürna, amb l'exposició a la llum natural.

En resum, malgrat l'aparent llibertat que dona la llum artificial, els humans no estem exempts de la connexió amb els ritmes de la natura. L'estudi del temps biològic i específicament el coneixement

ment dels ritmes biològics és imprescindible per entendre la funcionalitat dels éssers vius. Tanmateix, en el cas de les persones cal tenir present les conseqüències sobre la salut que es deriven del desajust circadiari. La investigació actual mostra que separar el comportament humà dels ritmes naturals té un cost considerable per a l'individu i la societat en matèria de salut.

## Bibliografia

- Albrecht, U. 2012. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron*, 742: 246–260. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.04.006>
- Asher, G. i Sassone-Corsi, P. 2015. Time for Food: The Intimate Interplay between Nutrition, Metabolism, and the Circadian Clock. *Cell*, 1611: 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.015>
- Baron, K.G. i Reid, K.J. 2014. Circadian misalignment and health. *International Review of Psychiatry*, 26: 139–154. <https://doi.org/10.3109/09540261.2014.911149>
- Cambras, T. i Díez A. 2014. *Els ritmes de la vida*. Edicions i Publicacions de la Universitat de Barcelona.
- Coogan, A.N. i McGowan, N.M. 2017. A systematic review of circadian function, chronotype and chronotherapy in attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 93: 129–147. <https://doi.org/10.1007/s12402-016-0214-5>
- Daan, S., Albrecht, U., Van Der Horst, G.T.J., Illnerová, H., Roenneberg, T., Wehr, T.A. i Schwartz, W.J. 2001. Assembling a clock for all seasons: Are there M and E oscillators in the genes? *Journal of Biological Rhythms*, 162: 105–116. <https://doi.org/10.1177/074873001129001809>
- Erren, T.C., Pape, H.G., Reiter, R.J. i Piekarski, C. 2008. Chronodisruption and cancer. *Die Naturwissenschaften*, 955: 367–382. <https://doi.org/10.1007/s00114-007-0335-y>
- Janich, P., Pascual, G., Merlos-Suárez, A., Batlle, E., Ripperger, J., Albrecht, U., Cheng, H.Y., Obrietan, K., Di Croce, L. i Benitah, S.A. 2011. The circadian molecular clock creates epidermal stem cell heterogeneity. *Nature*, 480: 209–214. <https://doi.org/10.1038/nature10649>
- Lall, G.S., Revell, V.L., Momiji, H., Al Enezi, J., Altimus, C.M., Güler, A.D., Aguilar, C., Cameron, M.A., Allender, S., Hankins, M.W. i Lucas, R.J. 2010. Distinct contributions of rod, cone, and melanopsin photoreceptors to encoding irradiance. *Neuron*, 663: 417–428. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.04.037>
- LeGates, T.A., Fernandez, D.C. i Hattar, S. 2014. Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect. *Nature Reviews. Neuroscience*, 157: 443–454. <https://doi.org/10.1038/nrn3743>
- Levandovski, R., Dantas, G., Fernandes, L.C., Caumo, W., Torres, I., Roenneberg, T., Hidalgo, M.P. i Allebrandt, K.V. 2011. Depression scores associate with chronotype and social jetlag in a rural population. *Chronobiology International*, 28: 771–778. <https://doi.org/10.3109/07420528.2011.602445>
- Lucas, R.J. 2013. Mammalian inner retinal photoreception. *Current Biology*, 233: R125–R133. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.12.029>
- Lucas, R.J., Peirson, S.N., Berson, D.M., Brown, T.M., Cooper, H.M., Czeisler, C.A., Figueiro, M.G., Gamlin, P.D., Lockley, S.W., O'Hagan, J., Price, L., Provencio, I., Skene, D.J. i Brainard, G.C. 2014. Measuring and using light in the melanopsin age. *Trends in Neurosciences*, 371: 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.10.004>
- Morris, C.J., Yang, J.N., Garcia, J.I., Myers, S., Bozzi, I., Wang, W., Buxton, O.M., Shea, S.A. i Scheer, F.A.J.L. 2015. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 11217: E2225–E2234. <https://doi.org/10.1073/pnas.1418955112>
- Roenneberg, T., Kantermann, T., Juda, M., Vetter, C. i Allebrandt, K.V. 2013. *Light and the human circadian clock*. In: Kramer, A. i Merrow, M. (eds.) *Circadian clock*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 311–331. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-25950-0\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-642-25950-0_13)
- Roenneberg, T., Kuehnle, T., Pramstaller, P.P., Ricken, J., Havel, M., Guth, A. i Merrow, M. 2004. A marker for the end of adolescence. *Current Biology*, 14: R1038–R1039. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.11.039>
- Roenneberg, T. i Merrow, M. 2002. Light reception: Discovering the clock-eye in mammals. *Current Biology*, 12: R163–R165. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(02\)00731-5](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(02)00731-5)
- Schmidt, T.M., Do, M.T., Dacey, D., Lucas, R., Hattar, S. i Matynia, A. 2011. Melanopsin-positive intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: from form to function. *Journal of Neuroscience*, 3145: 16094–16101. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4132-11.2011>
- Touitou, Y. 2013. Adolescent sleep misalignment: a chronic jet lag and a matter of public health. *Journal of Physiology, Paris*, 1074: 323–326. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2013.03.008>
- Vetter, C., Juda, M. i Roenneberg, T. 2012. The influence of internal time, time awake, and sleep duration on cognitive performance in shiftworkers. *Chronobiology International*, 298: 1127–1138. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.707999>
- Wehr, T.A. 1996. A “Clock for all Seasons” in the Human Brain. *Progress in Brain Research*, 111: 321–342. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0079-61230860416-1>
- Welsh, D.K., Takahashi, J.S. i Kay, S.A. 2010. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annual Review of Physiology*, 72: 551–577. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135919>
- Wittmann, M., Dinich, J., Merrow, M. i Roenneberg, T. 2006. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiology International*, 23: 497–509. <https://doi.org/10.1080/07420520500545979>